

```

    // ...
    // System.out.println(total + " total words including duplicates:");
    // assert total >= c.size();
    // return new int[]{total, c.size()};
    // if (list == null & list.length > 0) "failed precondition";
}

```

# 杨梅:从数字孪生建立的药物模型重新认识癌症

作为一名乳腺科医生,乳腺癌是我每天都会面对的疾病。在二十余年的临床工作中,我渐渐发现传统乳腺癌治疗的效果已接近“天花板”,但在精准用药和延长生存期方面仍有未满足的临床需求。于是我开始思考:如何更深入地认识癌症?

今年2月份,Nature发表的一篇文章提示,也许应该转换一种视角认识癌症。文章讲述了PARP抑制剂和BRCA基因的关系,如果BRCA基因发生致病性变异,就会引起多种癌症,而有BRCA1、BRCA2致病性变异的患者用PARP抑制剂显示有效。该抑制剂先后获批卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌适应证。这说明一种药物的作用机制不一定局限于一种癌症,也可以是多种癌症。所以,我们应当把癌症放回整个人体中去看待,治疗也需要进行系统性的分类。

当前,乳腺癌已经超过肺癌,成为全世界发病率最高的恶性肿瘤。乳腺癌中60%以上是HR+,20%初诊即晚期,中位生存期只有2~3年。对于如此大基数的

HR+Her2-晚期乳腺癌,既往一线的内分泌治疗效果并不理想,而靶向的CDK4/6抑制剂,包括阿贝西利、瑞波西利、哌柏西利和达尔西利等,有效改善了患者生存,因此被纳入指南,成为这类晚期乳腺癌的一线治疗首选。

但临床应用几年后,我们发现,约20%的HR+Her2-晚期乳腺癌对CDK4/6抑制剂原发耐药,这非常棘手,因为一线耐药可能会让患者延误二线治疗的时机,甚至失去治疗的信心。所以我们考虑做一个药敏预测研究,区分敏感和耐药人群,但一直没成功。

另一方面,因为乳腺癌跟遗传关系很大,我们一直在与计算医学团队转化思路做胚系基因组病因学研究。我们从全局性层面把每个人的胚系基因整合起来计算,建立了胚系基因组病因学。在全局性研究的思路下,我们还将胚系基因变异和肿瘤变异结合在一起,研究三阴性乳腺癌新辅助治疗的有效和耐药人群,结果发现这种方法可以更有效地区分耐药和敏感人群。

基于此,我们思考要重新认识疾病

的发生,从新角度建立药物模型。而药物作用涉及人,需要从全局看待肿瘤的进展,于是就产生了数字孪生,即把所有基因整合起来并输出一个全局性的东西以代表这个人。

后来,我们还做了肿瘤的数字孪生,而用肿瘤数字孪生打造的药物模型也考虑了肿瘤克隆的异质性。以CDK4/6抑制剂为例,由于CDK4/6抑制剂只对HR+患者有效,我们先要区分乳腺癌的不同分子分型。乳腺癌有5个分子分型,我们用CRM评分将其由高到低区分。在HR+和三阴性两个极限的分子分型之间还存在着3个不同的分子分型,其中两个在临幊上都属于HR+,但又有细微的差异,所以模型中既有共同点,又不完全重合。这给临幊医生提供了很大的帮助,我们直接就能知道为什么一些药对这些患者有用,对那些患者却没有用。

生成肿瘤数字孪生后,我们开展虚拟临床试验,以验证其可否产生与使用真实世界数据的原始试验相同的效果。结果显示,虚拟临床试验不仅结局和真



杨梅 广东省人民医院  
乳腺科副主任医师

实数据相当,而且解释了差异的可能机制。这让我们看到了虚拟临床试验的可行性,同时我们今年还拿到了一个国家自然科学基金的面上项目——“基于患者数字孪生与虚拟临床试验方法探索HR+Her2-晚期乳腺癌CDK4/6抑制剂原发耐药的机制”。

其实,临幊上有很多深度学习和AI模型,虽然能将图像和特征对应,并显示出差异,但在疗效和图像对应上缺乏可解释性。而数字孪生不同,它从机制出发,具有可解释性,有助于进一步研究机制,探索潜在的靶点。而以此为基础建立的药物模型是我们重新理解疾病、重新认识癌症的新方法。

# 白吉伟:计算医学助力脊索瘤前瞻性临床验证

在北京天坛医院神经外科,我们团队是开展颅底脊索瘤手术数量最多的团队,可能也是全世界治疗颅底脊索瘤手术数量最多的团队。但就发病率而言,脊索瘤属于罕见病,人群患病率不足1/10万。它是恶性的原发骨肿瘤,好发于颅底、脊柱和骶尾部,起病隐匿,预后不良,易复发,中位生存期约6~7年。因此,深入了解脊索瘤并寻找更有效的治疗方法是我们医疗和科研工作者的目标。

胚胎脊索被认为 是脊索瘤的来源,其在胚胎3周形成,8~9周消退,但有时消退不完全,在某些尚不清楚的致病因素下可发展成为脊索瘤。脊索位于中线,脊索组织中含有TBXT基因,该基因位于6q27号染色体,TBXT基因异常可能是脊索瘤的驱动事件之一。TBXT编码的蛋白叫作Brachyury蛋白,可用来鉴别脊索瘤和其他类似肿瘤。

英国一个团队做过37例骶尾部脊索瘤的测序和67例靶向测序,试图寻找脊索瘤的突变基因。虽然没有突破性的研究结果,但他们发现部分患者CDKN2A基因呈纯合缺失。这与我们团队的一项研究结果相似,我们对80例国人的颅底脊索瘤数据进行了全基因组测序分析,此研究是全球最大颅底脊索瘤样本量的全基因组学研究,已经成为脊索瘤研究中标杆性的研究结果之一。结果显示,脊索瘤突变负荷非常低,不足0.5/Mb,但拷贝数变异极为常见。同时,还发现CDKN2A基因突变患者预后更差。

对脊索瘤的诊断,CT和核磁共振(MRI)是最主要的诊断方法。脊索瘤患者一般CT上呈溶骨性改变多,可见散在钙化;而MRI可明确软组织范围,根据信号强度还可粗略判断患者预后。

在治疗上,脊索瘤手术是神经外科

公认的复杂高难度手术。近年来,颅底脊索瘤手术逐渐从过去的开颅入路为主发展为内镜经口鼻入路为主,手术的全切率明显提高。放疗方面,传统放疗对脑干、视神经等重要结构周围的病灶较难给予高剂量,以质子和重离子为代表的粒子放疗设备少、价格昂贵,对患者来说也是不小的负担。虽然放疗可以对部分肿瘤的复发起到延缓作用,但放疗后复发的脊索瘤治疗难度更大,缺乏有效的挽救治疗方式。因此,我个人认为,药物治疗是脊索瘤患者的终极希望,但目前尚无高效的药物。

我们团队和计算医学团队合作的一项研究发现,内质网应激相关-肿瘤相关成纤维细胞(ERS-CAF)高的患者无进展生存期更短,基质评分、免疫评分更高,数个免疫检查点(PD1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、CD86)表达增多,意味着其预后相对较差。我们同时发现高



白吉伟 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科主任医师

ERS-CAF评分的脊索瘤患者可能对TKI和CDK4/6抑制剂更敏感;也有复发难治性脊索瘤患者尝试使用CDK4/6抑制剂,初步显示出了较好的治疗前景。

回顾这项研究,在药物研发方面,计算医学为我们提供了一个高效的预测方法,下一步我们计划开展基于CDK4/6抑制剂的临床试验,希望能取得理想的结東。作为脊索瘤治疗的尽头,我们希望药物能让患者不仅活得久,而且活得好。